

## ARTIGO DE REVISÃO

## ATUALIZAÇÃO EM NEOPLASIA DE VESÍCULA BILIAR: ASPECTOS MORFOLÓGICOS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

## UPDATED GALLBLADDER CANCER: MORPHOLOGICAL ASPECTS AND THERAPEUTIC APPROACHES

Isabel Araújo Peixoto<sup>1</sup>, Isabella Dorneles de Carvalho<sup>1</sup>, Thiago Firmino de Sousa<sup>2</sup>, Saullo José Silva Rolindo<sup>1</sup>, Pedro Manuel Gonzales Cuellar<sup>3</sup>.

## RESUMO

O câncer de vesícula biliar é o quinto processo maligno gastrointestinal mais comum no mundo, ocupando primeiro lugar em alguns países da América Latina, como o Chile. Apesar de sua relativa raridade, o adenocarcinoma de vesícula biliar é uma das neoplasias mais agressivas, sendo que a taxa de mortalidade por esta enfermidade manteve-se praticamente inalterada nos últimos 20 anos. Sua incidência varia consideravelmente de acordo com o sexo, faixa etária, origem étnica e localização geográfica e os principais fatores de risco envolvidos na sua etiopatogenia são litíase biliar, obesidade, vesícula em porcelana, pólipos, infecções bacterianas e alguns fatores genéticos. Possui evolução silenciosa e, normalmente, só apresenta sintomas quando já se encontra em estágios avançados, configurando um prognóstico ruim na maioria dos casos. O diagnóstico pode ser feito por exames de imagem, mas a confirmação é realizada pelo exame anatomopatológico da peça extirpada. Alguns marcadores tumorais podem auxiliar no seguimento e prognóstico. A ressecção cirúrgica radical com margens livres é o único tratamento curativo, sobretudo em etapas iniciais, já que muitas vezes essa enfermidade se apresenta como um achado em uma colecistectomia por colelitíase. O fato de a sobrevida ser muito baixa determina a necessidade de rever e discutir, permanentemente, as várias opções terapêuticas atualmente disponíveis, a fim de oferecer, progressivamente, melhores resultados. Neste trabalho realizou-se uma análise de 60 artigos publicados de 2006 a 2016, tendo como objetivo uma revisão atualizada sobre o tema, ressaltando as principais mudanças na abordagem da neoplasia de vesícula biliar nos últimos dez anos.

**Palavras-chave:** Câncer de via biliar. Epidemiologia. Colelitíase. Anatomopatológico. Colecistectomia.



## ACESSO LIVRE

**Citação:** Peixoto IA, Carvalho ID, Sousa TF, Saullo SJS, Cuellar PMG (2018) Atualização em neoplasia de vesícula biliar: aspectos morfológicos e abordagens terapêuticas. Revista de Patologia do Tocantins, 3(3): 27-30.

**Instituição:** <sup>1</sup>Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil; <sup>2</sup>Médico de Medicina da Família e Comunidade, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil. <sup>3</sup>Docente, Médico Cirurgião Geral, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

**Autor correspondente:** Isabel Araújo Peixoto; [isabel.ap.med@gmail.com](mailto:isabel.ap.med@gmail.com)

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 22 de setembro de 2016.

**Direitos Autorais:** © 2016 Peixoto et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## ABSTRACT

Gallbladder cancer is the fifth most common gastrointestinal malignancy in the world, ranking first in some Latin American countries such as Chile. Despite its relative rarity, gallbladder adenocarcinoma is one of the most aggressive malignancies, and the mortality rate for this disease has remained virtually unchanged for the last 20 years. Its incidence varies considerably according to sex, age, ethnicity and geographic location and the main risk factors involved in its pathogenesis are gallstones, obesity, gallbladder porcelain, polyps, bacterial infections and some genetic factors. It has silent evolution and usually only shows symptoms when already in advanced stages, setting a poor prognosis in most cases. The diagnosis can be made by imaging studies, but confirmation is performed by the clinical pathology of the extirpated. Some tumor markers can aid in the monitoring and prognosis. Radical surgical resection with clear margins is the only curative treatment, especially in the early stages, since often this disease is presented as a finding in a cholecystectomy for cholelithiasis. The fact of survival is very low determines the need to review and discuss, permanently, the various therapeutic options currently available in order to offer progressively better results. This work was carried out one published analysis of 60 articles from 2006 to 2016, with the objective of an updated review on the topic, emphasizing the main changes in the gallbladder cancer approach in the last ten years.

**Keywords:** Bile duct cancer. Epidemiology. Cholelithiasis. Anatomicopathological. Cholecystectomy.

## INTRODUÇÃO

O Câncer de Vesícula Biliar (CVB) é uma enfermidade pouco comum no mundo, mas altamente letal. Foi descrito pela primeira vez, em 1777, por Maximillian de Stoll, na famosa “Vienna Clinic”. Em 1891, Keen realizou a primeira ressecção cirúrgica. Em 1978, Piehlery Crichlow redigiu o primeiro grande estudo de CVB, demonstrando uma sobrevida de apenas 5% em 5835 casos analisados. Já no ano de 1931, Garretón Silva destaca a importância de CVB ao descobrir que em uma série de 350 pacientes portadores de colecistite aguda, quatro apresentavam uma transformação maligna associada<sup>59</sup>.

Atualmente, o CVB ocupa o quinto lugar entre as neoplasias malignas gastrointestinais, com cerca de 5000 novos casos diagnosticados anualmente nos EUA. Possui incidência duas a três vezes maior em mulheres do que em homens, em parte pela maior prevalência de cálculos biliares em mulheres, e mais de 75% dos pacientes com esse tipo de câncer tem mais de 65 anos de idade. Varia consideravelmente também de acordo com a origem étnica e a localização geográfica, sendo uma doença rara em países ocidentais, mas altamente prevalente e letal no Chile e outros países da América Latina<sup>59</sup>.

No Chile, por exemplo, alcança a maior incidência do mundo, com valores de 12,3 e 27,3 a cada 100.000 habitantes, em homens e mulheres respectivamente. Representa a principal causa de morte por câncer em mulheres com mais de 40 anos, superando o câncer de mama e de colo uterino<sup>2</sup>. Essa situação configura uma prioridade sanitária e científica no país, haja vista que a taxa de mortalidade praticamente não se alterou nos últimos 20 anos<sup>32</sup>.

As principais hipóteses para explicar essa grande variação étnica e geográfica têm sido genéticas (maior suscetibilidade nos países andinos e as populações hispânica e indígena da América do Norte), hormonais (relacionadas com o estrogênio) e ambientais (dieta, pobreza e infecções)<sup>2</sup>. Alguns autores defendem que a incidência do CVB aumenta paralelamente à prevalência de colelitíase<sup>5</sup>, alcançando uma relação de até 80% em algumas populações<sup>15</sup>.

O pessimismo clínico e prognóstico que envolve o CVB deve-se essencialmente a sua apresentação silenciosa e tardia, resultando em diagnósticos tardios e em estágios muito avançados. A sobrevida destes pacientes depende do estágio em que a enfermidade é diagnosticada. No entanto, nos últimos anos tem-se identificado outros fatores prognósticos de sobrevida, como o grau de diferenciação tumoral e a realização de colecistectomia precoce<sup>61</sup>.

Há evidências de que a sobrevivência global de pacientes com CVB é inferior a 60% em cinco anos, e para estágios avançados (T3 e T4) está em torno de 20% a 30%<sup>32</sup>. As lesões iniciais podem ser consideradas as com o melhor prognóstico, pois, em geral, a sobrevivência relatada para estes é quase 100% em cinco anos<sup>32</sup>. A maioria dos pacientes que sobrevivem em longo prazo são aqueles que foram submetidos a uma colecistectomia por colelitíase, apresentando incidentalmente uma neoplasia ao exame anatomopatológico.

## METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão da literatura publicada no período de 2006 a 2016, com base na importância e gravidade do tema. Foram definidos os descritores por meio de pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo por base os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os critérios de inclusão foram artigos em inglês e espanhol que discutissem sobre epidemiologia, tipos histológicos, aspectos clínicos, tratamento e prognóstico. As palavras-chaves utilizadas para pesquisa bibliográfica foram: “Gallbladder Cancer”, “Gallbladder Carcinoma”, “Câncer de Vesícula Biliar” e “Câncer de Vesícula Biliar”. Os artigos foram selecionados nas bases de dados SciELO, LILACS, PubMed e Bireme. Encontramos grande quantidade de artigos relacionados ao tema, principalmente quanto à epidemiologia e tratamento. Dessa forma, buscamos interpretar e sintetizar as informações, destacando as principais mudanças nos últimos dez anos e as perspectivas de tratamento.

## ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Além dos fatores de risco epidemiológicos já expostos, sexo e idade, existem muitos outros envolvidos na etiologia do CVB. Alguns deles com forte significância e comprovação científica, outros ainda em estudo. O fator que, até então, possui maior associação causal é a litíase biliar. Ela se associa ao CVB em 45 a 100% dos casos, devido ao grande processo inflamatório que desencadeia, com posterior liberação de fatores de crescimento, que exerceriam seu efeito sobre o epitélio já danificado por macromoléculas marcadoras de oncogenicidade. Estudos recentes e promissores têm buscado esclarecer as mutações de genes reguladores do ciclo celular como o p53, o K-ras, o Bcl-2 e o MAPK relacionadas ao CVB<sup>44</sup>.

Favorece também a hipótese de que o processo inflamatório causado pela colelitíase predispõe ao CVB a observação de que em vesículas ressecadas com essa alteração, 83% apresentam displasia, 13,5% apresenta hiperplasia atípica e 3,5% apresenta carcinoma in situ, as quais são consideradas lesões precursoras do câncer invasivo<sup>15</sup>.

Quanto às características dos cálculos biliares, tem sido relatado que em pacientes com cálculos maiores que 03 cm de diâmetro o risco de desenvolver CVB é dez vezes maior que em pacientes com cálculos menores que 01 cm de diâmetro<sup>58</sup>. Quanto ao tipo, observa-se estreita relação com os cálculos de colesterol (até 70%). O tempo de evolução da colelitíase também apresenta relação com o CVB, sendo maior o risco quanto maior o tempo de presença dos cálculos.

Ratificando a hipótese inflamatória, tanto a vesícula em porcelana, que resulta de uma calcificação da parede da vesícula por processo inflamatório crônico, quanto a união anômala do ducto pancreático com o ducto colédoco, que leva ao refluxo de suco pancreático para a mucosa vesicular, resultando também em um quadro inflamatório, estão associados a um maior risco de CVB<sup>5</sup>. A associação entre vesícula biliar em porcelana e CVB varia de 12,5 a 61% em estudos clássicos da literatura. Todas as atuais recomendações de tratamento cirúrgico para a vesícula em porcelana são com base nesses dados<sup>35</sup>.

A etiologia da vesícula em porcelana ainda é desconhecida. Algumas hipóteses sugerem que é uma manifestação rara de uma doença da vesícula biliar que leva à hemorragia da parede intramural e sua posterior calcificação. Outras hipóteses defendem que esta condição deve-se a perturbações do metabolismo do cálcio. Alguns autores descrevem sua associação com giardíase<sup>43</sup>. A própria litíase biliar e a coleciste crônica foram relacionadas por alguns autores.

Outros fatores associados são os cistos de colédoco, pólipos de vesícula, infecções, obesidade, fatores dietéticos como alta ingestão calórica, químicos usados na indústria de borracha (tricloroetileno), exposição a metais pesados como o níquel e o cádmio. Associações raras incluem: pacientes com doença inflamatória intestinal, Síndrome de Mirizzi e tabagismo.

O potencial maligno dos pólipos de VB é muito debatido, e ainda não há uma orientação definida que padronize as condutas. Na maioria das vezes, são achados incidentais da ultrassonografia, e o uso rotineiro desse exame na prática clínica tem contribuído muito para a detecção precoce dos pólipos<sup>12</sup>. Um estudo multicêntrico sobre o risco de CVB em pacientes com pólipos de VB concluiu que, independente do tamanho e/ou presença de sintomas, deve-se realizar a colecistectomia profilática em populações com grande incidência dessa neoplasia<sup>59</sup>. No entanto, pólipos descritos como potencialmente malignos são grandes (superiores a 10 mm), solitários ou sésseis, associados a colelitíase, em pacientes com idade superior a 50 anos e de crescimento rápido<sup>16</sup>.

A obesidade também aumenta o risco de desenvolver o CVB. Em uma metanálise recente, foram comparados indivíduos com peso normal com indivíduos com sobrepeso e obesidade, encontrando-se um risco relativo de 1,15 (95% IC 1,01-1,30) para o sobrepeso e de 1,66 (IC 1,47-1,88) para pacientes com obesidade<sup>58</sup>. Em um estudo de coorte, Caygill et. mostraram uma associação muito forte entre o desenvolvimento de CVB e infecções por *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi*. Novos organismos como o *Helicobacter bilis* e *pylori* e o *Clostridium sp.* parecem ser responsáveis pela liberação de substâncias carcinogênicas, porém estas teorias necessitam de investigações futuras<sup>33</sup>.

## TIPOS HISTOPATOLÓGICOS

A grande maioria das neoplasias da vesícula biliar são adenocarcinomas (75-95%), cujas variantes mais frequentes são papilar, nodular e tubular<sup>26</sup>. As formas bem ou moderadamente diferenciadas correspondem a 75-80% dos casos. O único tipo histológico com um significado prognóstico claramente favorável é o adenocarcinoma papilar, sendo os carcinomas "oat cell" e os adenoescamosos as formas com pior prognóstico<sup>33</sup>. Outros tipos histológicos, de apresentação quase excepcional são: adenoma viloso com áreas de carcinoma in situ, leiomiossarcoma, carcinoma escamoso puro, tumor de células granulosas, rhabdomyosarcoma embrionário, rhabdomyosarcoma alveolar, paraganglioma, melanoma primário ou metastático, tumor carcinoide, histiocitoma fibroso maligno coriocarcinoma e tumores de estirpe hematopoiética ou linfática. Entre os tumores mistos

tem-se o carcinoide e adenocarcinoma, o carcinoma e o sarcoma<sup>15</sup>.

O carcinoma de células escamosas caracteriza-se por um rápido crescimento, estar bem localizado e apresentar baixa incidência de metástases à distância e disseminação linfática e peritoneal, no entanto alcança grandes medidas locorregionais<sup>21</sup>. Do ponto de vista histológico, o tempo de duplicação celular do carcinoma escamoso corresponde a metade do tempo do adenocarcinoma, logo o crescimento de células escamosas pode superar e substituir o adenocarcinoma. Este crescimento acelerado determina o comportamento biológico desse tipo de lesão, que pode produzir uma infiltração local e regional de maneira difusa<sup>26</sup>. Devido a isto, estes tumores tendem a se expandir lateralmente ao longo do leito vesicular formando grandes massas infiltrantes que invadem de forma direta os órgãos vizinhos, principalmente o fígado. Esses fatores são decisivos para um pior prognóstico<sup>26</sup>.

O tempo médio de progressão das lesões precursoras a câncer invasivo tem sido estimado em 15 anos (10 anos ou mais entre a displasia e o carcinoma in situ, aproximadamente cinco anos entre o carcinoma in situ e o invasivo e de 1 a 4 anos entre o invasivo e o metastático)<sup>4</sup>. A maior parte dos CVB se localiza no fundo vesicular (60%), seguido, por ordem de frequência, do corpo (30%) e corpo (10%). Em alguns casos pode afetar a VB em sua totalidade<sup>33</sup>.

Os CVB podem classificar-se quanto a seu aspecto macroscópico em infiltrantes (mais frequentes), papilares ou nodulares, em função da forma de crescimento no interior da VB. A disseminação tumoral do CVB, em geral, pode ocorrer precocemente por extensão direta para o fígado (órgão mais frequentemente atingido, em 40 a 60% dos casos, seja por invasão contígua ou metastática) ou outros órgãos adjacentes. Esses tumores tendem mais à invasão regional do que intraperitoneal ou à distância. A via mais importante por meio da qual o CVB produz metástases hepáticas ou para outros órgãos é a angiolinfática.

## ASPECTOS CLÍNICOS

A manifestação de sinais e sintomas no CVB é muito tardia e, por vezes, são inespecíficos e relacionados a outros fatores associados, como a litíase biliar. Quando o paciente procura o serviço geralmente o faz já em estágios muito avançados da doença, e as queixas mais comuns relatadas são: dor no hipocôndrio direito, emagrecimento, anorexia, náuseas e vômitos. Tumefação palpável no hipocôndrio direito ou um quadro sugestivo de obstrução biliar (icterícia, prurido, acolia fecal) são indicativos de doença invasiva e, portanto, de mau prognóstico.

As apresentações clínicas mais comuns são:

a) Clínica que sugere um processo maligno, mas sem sintomas específicos: hiporexia, astenia e emagrecimento. Nesse caso, os exames de imagem são de grande valia para descobrir a localização do tumor;

b) Massa abdominal palpável, cuja etiologia é descoberta, na maioria das vezes, por meio de laparotomia exploradora;

c) Síndrome icterica: quando o CVB se estende às vias biliares, obstruindo a drenagem biliar. Os exames de

imagem auxiliam muito por meio da visualização de vias intra-hepáticas dilatadas e pela própria visualização do tumor que, nesses casos, já se encontra com tamanho e volume maiores;

d) Cólica biliar: o paciente queixa-se de dor intensa e intermitente em hipocôndrio direito, associado a náuseas e vômitos;

e) Colecistite aguda: presença de dor abdominal intensa e persistente, associada a icterícia, febre (Tríade de Charcot) e, em casos mais graves, a hipotensão e confusão mental (Pêntade de Reynolds)<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CVB constitui um grande desafio para os profissionais de saúde, haja vista que os sinais e sintomas geralmente são escassos, inespecíficos e se apresentam já em estágios avançados. Muitas vezes o diagnóstico é feito com base no exame anatomopatológico da peça extirpada durante uma colecistectomia ocasional. Um meio complementar de diagnóstico que permita uma detecção precoce das lesões é frequente objeto de pesquisa e estudo, visando melhorar o prognóstico dessa neoplasia que apresenta altas taxas de letalidade.

Quanto aos exames laboratoriais, estudos mais recentes defendem a hipótese de utilizar marcadores tumorais para detecção precoce do CVB, no entanto essa postura é muito criticada, pois os marcadores são, de certa forma, inespecíficos, não sendo indicados para rastreamento e diagnóstico, e sim para seguimento e prognóstico.

Os exames de imagem devem ser realizados e, habitualmente, a primeira abordagem é por ultrassonografia abdominal, no entanto é um exame pouco específico para o diagnóstico de CVB, além do fato de ser operador dependente. Assim mesmo, é um método muito sensível para detectar dilatação de vias biliares intra/extra-hepáticas e a presença de lesões metastáticas hepáticas com infiltração direta do parênquima<sup>33</sup>. Alguns autores defendem que a ultrassonografia em mulheres com de mais de 40 anos deve ser um método de pesquisa amplamente difundido, já que é de baixo custo, não invasivo e de fácil acesso para a população, facilitando o diagnóstico precoce.

A Tomografia computadorizada (TC) é o método mais sensível e rentável para estudar os casos em que há suspeita de CVP. Ela ajuda a localizar a extensão da lesão permitindo um melhor estadiamento da doença, assim como a pesquisa de invasão ganglionar ou metastatização. É utilizada também como exame pré-operatório para definir a ressecabilidade do tumor. Permite avaliar até mesmo a profundidade de invasão do parênquima hepático em tumores avançados de localização fúndica. A TC é fundamental para se determinar a abordagem terapêutica, determinando se o tumor é passível ou não de tratamento cirúrgico<sup>33</sup>.

A utilização de ressonância magnética tem pouco valor. Para a detecção de invasão dos ductos biliares e da vascularização, utiliza-se a colangiopatia, uma vez que a sensibilidade e especificidade encontram-se perto de 100%<sup>16</sup>. A ecoendoscopia é um exame completo, e sua utilização permite um estadiamento preciso e ainda oferece a possibilidade de realizar biópsia por agulha fina da lesão. A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-

TC) tem sido alvo de grandes debates. Ela é utilizada para diferenciar lesões benignas de malignas, excluir qualquer comprometimento por parte do tumor fora da área de ressecção e para detectar a presença de doença após a cirurgia.

O exame anatomopatológico da peça de colecistectomia deve ser efetuado em todos os pacientes. Esta é a única maneira de confirmar o diagnóstico e detectar formas precoces, já que uma porcentagem importante das lesões são planas e inaparentes, não sendo observada nenhuma alteração macroscópica da peça, que são descobertas somente durante o exame histológico detalhado<sup>4</sup>.

## MARCADORES TUMORAIS

O CA 19-9, CEA e CA 125 são tradicionalmente usados como marcadores no CVB. O marcador CA 19-9 é encontrado em títulos muito baixos em pacientes com lesões benignas, logo níveis elevados podem estar relacionados a lesões malignas e, portanto, a uma pior sobrevida, no entanto não é específico para o diagnóstico, pois se encontra elevado em outras patologias neoplásicas<sup>16</sup>.

O CEA é mais utilizado para seguimento de pacientes com câncer colorretal. Quanto ao CA 125, níveis superiores 11 U/mL têm uma sensibilidade de 64% e uma especificidade de 90% na diferenciação entre benignidade e malignidade de lesões da vesícula<sup>16</sup>.

Estudos recentes têm mostrado que a expressão de CD34, CA15-3 e MIB-1 podem auxiliar a determinar fatores prognósticos do CVB. Outro marcador muito discutido é o gene p53, que se encontra aumentado nas displasias de alto grau em comparação com lesões benignas. Outros marcadores como ADAM-17, EGFR E TGF-alfa também podem estar envolvidos no prognóstico do CVB<sup>59</sup>.

## ESTADIAMENTO

O estadiamento atual do CVB é realizado por meio do sistema TNM (tumour-node-metastasis) (Figura 1, AJCC 2010). O CVB apresenta uma distribuição metastática via linfática, vascular, neural, intraperitoneal, intraductal e por contiguidade. Dentro do sistema linfático pode seguir três caminhos:

1) Metade direita do ligamento hepatoduodenal até os linfonodos do ducto cístico, pericoledociano e da artéria hepática própria aos retropancreatoduodenais ou retroportais e, finalmente, para os paraórticos;

2) Pela esquerda alcança os linfonodos retropancreatoduodenais ou retroportais, seguindo medialmente pelo ligamento hepatoduodenal;

3) Ao hilo hepático onde se espalha ao longo da cápsula de Glisson. Os principais linfonodos sentinelas são cístico, pericoledociano, retroportal e hilar<sup>58</sup>.

O estudo da disseminação à distância é realizado inicialmente por meio de exames de imagem utilizados para o diagnóstico. Outros métodos como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) não são utilizados de rotina na avaliação da disseminação à distância, no entanto existem evidências de que podem ser úteis na detecção de metástases à distância

em pacientes com enfermidades potencialmente irressuscáveis.

Tumor primario (T)			
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor invade la lámina propia o la capa muscular		
T1a	Tumor invade la lámina propia		
T1b	Tumor invade la capa muscular		
T2	Tumor invade el tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o dentro del hígado.		
T3	Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o directamente invade el hígado y/u otro órgano adyacente o estructura como el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos.		
T4	Tumor invade la vena porta o la arteria hepática o invade dos o más órganos extrahepáticos o estructuras		
Linfonodos regionales (N)			
Nx	Linfonodos regionales no pueden ser evaluados		
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales		
N1	Metástasis en linfonodo regional		
N2	Metástasis en linfonodos periaórticos, pericavos, de arteria mesentérica superior y/o del tronco cellaco		
Metástasis a distancia (M)			
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Con metástasis a distancia		
Etapificación			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-N1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Figura 1** – Estadiamento do CVB

Adaptado de Cancer Staging Manual do American Joint Committee of Cancer (AJCC) (ed 7).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento varia com o estadiamento e a forma de apresentação do tumor. A única vertente com potencial curativo é a ressecção cirúrgica completa, e apesar de a sobrevida a longo prazo não ser satisfatória, a taxa de mortalidade pós-operatória é inferior a 5%. Em doentes com tumores previamente diagnosticados deve ser realizada uma abordagem por laparotomia, uma vez que na laparoscopia a insuflação de dióxido de carbono e a lesão peritoneal podem favorecer a disseminação tumoral por meio de implantes na parede abdominal e metástases para outros locais.

A colecistectomia é o tratamento de eleição para tumores que não ultrapassam a lâmina própria (Tis ou T1a) e, nesses casos, a taxa de sobrevivência é muito perto de 100%. Para tumores que invadem a camada muscular (T1b) a cirurgia

tem sido grande alvo de discussão, uma vez que há metástases em cerca de 20% dos casos, com taxas de recorrência de 30 a 60%<sup>16</sup> e sobrevida de cinco anos em 80% dos casos<sup>32</sup>. A abordagem mais segura nesses casos cursa com a realização de colecistectomia com ressecção com margem (aproximadamente 02 cm) do leito hepático ou dos segmentos IV e V do fígado, com linfadenectomia em bloco do hilo hepático e dos gânglios pancreáticos superiores<sup>16</sup>.

No caso de tumores com invasão da camada subserosa (T2), o prognóstico varia muito, com uma sobrevida estimada de cinco anos, na ordem de 20% a 70% para pacientes colecistectomizados, e de 60% a 100% após cirurgia radical<sup>16</sup>. No entanto, o uso de tratamento paliativo é discutível, pois, nestes casos, é comum encontrar extensão tumoral para órgãos adjacentes e metástases hepáticas durante a cirurgia<sup>32</sup>.

Em tumores com classificação superior ou igual a T3, o tratamento deve ser paliativo, pois a cirurgia radical é demasiadamente agressiva para ser realizada em um doente sem potencial curativo. Nestes casos a taxa de sobrevivência é de 2 a 4 meses, com uma sobrevida em um ano inferior a 5%. Os tratamentos paliativos incluem uma drenagem biliar cirúrgica ou não cirúrgica, assim como medicações sintomáticas, como analgesia para alívio da dor. Para tumores com classificação igual ou superior a T2 podem ser utilizadas a radioterapia e a quimioterapia como tratamento adjuvante. O benefício da radioterapia, seja neoadjuvante, adjuvante ou paliativa, não está claramente comprovado, mas é descrito por alguns autores e o método é utilizado em alguns serviços de saúde do país.

Sobre a quimioterapia (QT), existe uma gama enorme de artigos que descrevem sobre seu uso, com diferentes combinações de drogas, no entanto não existe ainda nenhum esquema comprovado que permita criar uma *guideline*. O uso da QT como manejo paliativo tem sido associado a repostas positivas em menos de 30% dos casos. No entanto, devido aos novos esquemas descobertos nos últimos anos tem-se criado uma visão mais otimista a cerca da resposta à QT<sup>4</sup>. Esquemas comumente utilizados incluem o 5-fluorouracilo, Gemcitabina, Capecitabina, Oxaliplatina e Cisplatina<sup>16</sup>. A associação de Gemcitabina com Oxaliplatina e Cisplatina tem sido associada a uma maior resposta em comparação a esquemas baseados no 5-fluorouracilo. O uso dessas combinações com anticorpos monoclonais tem aberto um novo campo de investigação<sup>4</sup>.

Em casos avançados e sem prognóstico, pode-se prosseguir apenas com o manejo paliativo das principais complicações, que são a icterícia e a obstrução duodenal. A icterícia representa a complicação mais comum dessa enfermidade e deve ser estudada antes de se tentar qualquer drenagem da via biliar, por via endoscópica ou mesmo por meio de uma derivação biliodigestiva cirúrgica. Em muitas ocasiões a infiltração do tumor no parênquima hepático impede a drenagem da via biliar e a abordagem visando a descompressão pode causar uma contaminação das áreas de obstrução, desencadeando quadros infecciosos de difícil manejo. A obstrução duodenal é outra complicação que deriva da infiltração direta do duodeno. Nestes pacientes podem ser empregadas próteses auto-expansíveis para facilitar o manejo da obstrução. Por fim, dor secundária a infiltração de plexos

nervosos pelo tumor é, possivelmente, o sintoma mais difícil de tratar<sup>4</sup>.

## CONCLUSÃO

Os tumores malignos da via biliar representam um desafio tanto para o diagnóstico precoce quanto para o tratamento em estágios avançados. A mortalidade se relaciona com o grau de disseminação locorregional. Diante disso, tem-se percebido um desenvolvimento cada vez maior no que se referem as técnicas de diagnóstico por imagem, no entanto essa detecção precoce ainda é difícil e extremamente limitada. A melhora dos resultados deve basear-se em: realização de ressecções cirúrgicas com finalidade curativa sempre que possível; identificação de pacientes portadores de litíase biliar sintomática para submetê-los a colecistectomia profilática, principalmente quando há outros fatores de risco associados; e análise abrangente de amostras histopatológicas das peças de colecistectomia, visando diagnosticar incidentalmente tumores iniciais com potencial de intervenção curativa. Com base nisso, verifica-se um grande avanço tanto nos métodos diagnósticos quanto nas técnicas de ressecção cirúrgica nos últimos dez anos. Logo, as esperanças de avançar cada vez mais na abordagem do CVB são grandes e deve-se prosseguir com investigações e estudos, para que, num futuro não muito distante, tenhamos uma menor morbimortalidade e um melhor prognóstico para essa patologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADASHI, T. et al. *Gallbladder small cell carcinoma: a case report and literature review*. Surgical Case Report. 2016
- ANDIA, M.; GEDERLINI, A.; FERRECCIO, C. *Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile*. Rev Méd Chile. 2006
- ANDRÉN-SANDBERG, A. *Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer*. North American Journal of Medical Sciences. 2012
- ARETXABALA, X. *Cáncer de la vesícula biliar*. Contacto Científico – Innovación Oncológica en Clínica Alemana. 2015
- ARETXABALA, X. *Cáncer de vesícula biliar. Consideraciones luego del consenso\* Gallbladder câncer*. Rev. Chilena de Cirugía. Vol 69 – Nº 6, p. 472-474. 2007
- ARGON, A.; BARBET, F. Y.; NART, D. *The Relationship Between Intracholecystic Papillary- Tubular Neoplasms and Invasive Carcinoma of the Gallbladder*. International Journal of Surgical. Vol 24, 2016
- ARTIFON, E. L. A.; JUNIOR, D. S. C.; SAKAI, P. *Tratamento endoscópico das lesões biliares*. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Vol 37 – Nº 2, p. 143-152. 2010
- BRAVO, M. T.; MARTÍNEZ, A. A. *Enfermedad litíase biliar*. Medicine. 2012
- CANTURÍN, P. J. R.; SURICHAQUI, L. A. A.; TORRES, P. O. R. *Cáncer de Vesícula Biliar- Estrategia Quirúrgica: A propósito de um Caso Incidental Re-resecado em el Hospital Rebagliati*. Rev. Gastroenterol. Perú. 2009
- CASTILLO, J. A.; GARCÍA, P. M.; ROA, J. C. S. *Alteraciones genéticas em lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar*. Rev Med Chile. 2010
- COSTA, S. R. P. et.al. *Lobectomy hepática direita com ressecção dos portais laparoscópicos para o tratamento do carcinoma de vesícula biliar incidental*. Brasília méd. 2009
- ELMASRY, M. et. al. *The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review*. International Journal of Surgery. 2016
- ENGINEER, R. et. al. *Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Surgery of Locally Advanced Gallbladder Cancers: A New Paradigm*. Annals of Surgical Oncology Official Journal of the Society of Surgical Oncology 2016
- ESCALONA, A. P. et. al. *Pólipos vesiculares: correlación entre hallazgos ecográficos e histopatológicos*. Rev Med Chile. 2006
- FATECHI, M. R.; FRIGUGLIETTI, S. G. L.; ROA, C. L. *Cancer de via biliar*. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. Nº 186. 2008
- FERNANDES, J. M. P. F. L. *Carcinoma da Vesícula*. Faculdade de Medicina Universidade do Porto. 2015
- GABRIELLI, M. et. al. *Mortality due to gallbladder câncer. Retrospective analysis in three Chilean hospitals*. Rev Med Chile, Nº 138. 2010
- GALLAHAN, W. C.; CONWAY, J. D. *Manejo de los Pólipos de la Vesícula Biliar*. Gastroenterol Clinic. 2010
- GIL, L. et. al. *Cirugía radical em el câncer de vesícula incidental: valor del hallazgo de enfermedad residual en el estudio histopatológico diferido*. Elsevier Doyma- Cirugía Española. 2014
- GIL, L. et. al. *Radical Surgery for Incidental Gallbladder Cancer: The Value of a Deferred Pathological Finding of Residual Disease*. Elsevier Doyma- Cirugía Española. 2014
- GÓMEZ, C. F. et. al. *Carcinoma escamocelular puro primario de vesicular biliar*. Médicas UIS Revista de los estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santrinder. 2012
- GONZÁLEZ-CHÁVEZ, M. A. et. al. *Carcinoma neuroendocrino de células pequenas de vesícula biliar. Um hallazgo inesperado com el uso de laparoscopia diagnóstica*. Cirugía y Cirujanos. 2015
- GUPTA, S. et. al. *Epidemiological Study of Gallbladder Cancer Patients from North Indian Gangetic Plains-a High-Volue Centre's Experience*. Journal Gastrointest Cancer. Vol 47. 2016
- HERMAN, P. et. al. *Ressecções hepáticas por videolaparoscopia*. Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva. 2009
- ISHAK, G. et. al. *Cáncer de vesícula biliar: experiência de 10 anos em um hospital de referência da Amazônia*. Rev. Col. Bras. Cir. 2011
- LADA, P. E. et. al. *Carcinoma adenoescamoso y epidermoide de la vesícula biliar*. Cir Esp. 2007
- LAMIAE, E. A. et. al. *Breast metastasis from recurrent gallbladder adenocarcinoma: case report with review of the literature*. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2016
- LOHSE, H. A. S.; TORRES, O. M. C. *Prevalence and Sequence of Metaplasia-Dysplasia- Carcinoma of the Gallbladder. A Single Centre Retrospective Study*. Elsevier Doyma – Cirugía Española. 2013
- LOHSE, H. A. S.; TORRES, O. M. C. *Prevalencia y secuencia metaplasia-displasia-carcinoma de vesícula biliar. Estudio retrospectivo unicéntrico*. Elsevier Doyma – Cirugía Española. 2013
- MALDONADO, C. Z. et. al. *Ultrasound Findings Associated to Gallbladder Carcinoma*. Elsevier Doyma- Cirugía Española. 2014
- MANRIQUE, R. R. G. et. al. *Cáncer de vesícula biliar según tipo histológico y clasificación TNM em Arequipa, Perú*. Acta Med Per. 2012
- MANTEROLA, C.; VIAL, M.; ROA, J. *Survival of a cohort of patients with intermediate and advanced gallbladder*

- câncer treated with a prospective therapeutic protocol. Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 25 (3) 2010 – 225.*
33. MEDINA, Y. M. C.; REYES, I. B. *Câncer de vesícula biliar. Revista Medica de Costa Rica CentroAmerica. 2008*
  34. MEYER, A.; JUKEMURA, J.; PENTEADO, S. *Tumores e Pólipos da Vesícula Biliar. ResearchGate. 2016*
  35. MORGAN, A. M. et. al. *Carcinoma de vesícula biliar invasivo simulando Tumor de Klatzkin: relato de caso e revisão da literatura. Arquivos Medics dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2014*
  36. MOTTA-RAMIREZ, G. A.; GÁMEZ-SALA, R. *Vesícula em porcelana y carcinoma de vesícula: correlación de diagnóstico por imagen y anatomopatológico. Anales de Radiología México. 2011*
  37. MÜLLER, B. et. al. *Manejo paliativo del cáncer de vesícula biliar irreseccable o metastásico: Conclusiones del Consenso Latinoamericano de Manejo del Cáncer de Vesícula Biliar. Ver Med Chile. 2011*
  38. MUÑOZ, C. et. al. *Prevalencia de displasia de vesícula biliar. Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 60 – Nº 3. 2008*
  39. OCÓN, F. J. M. et. al. *Gallbladder cancer in a regional hospital. Elsevier Doyma – Cirugía Española. 2009*
  40. OLIVEIRA, T. C. de A. et. al. *Prevalência de Colelitíase em pacientes com câncer de vesícula biliar. Universidade Federal de Uberlândia Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. 2008*
  41. OTERO, J. C. R. et. al. *Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion. Journal of Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006*
  42. PAIS-COSTA, S. R. et. al. *Adenocarcinoma da vesícula biliar: Avaliação dos fatores prognósticos em 100 casos ressecados no Brasil. Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva. 2012*
  43. PALERMO, M. et. al. *Porcelain gallbladder: a clinical case and a review of the literature. Elsevier Doyma- Cirugía Española. 2011*
  44. PANIAGUA, J. A. *Busca de mutações no exon 1 do gene KRAS em amostras de carcinoma de vesícula biliar. Universidade Católica de Brasília. 2013*
  45. RAMIA, J. M. et. al. *Síndrome de Mirizzi y câncer de vesícula. Cir Esp. 2007*
  46. RAMOS-FONT, C. et. al. *Estadificación del cáncer de vesícula mediante tomografía de pósitrones com F-fluorodesoxiglucosa. Rev. Esp Med Nucl. 2009*
  47. REID, K. M.; MEDINA, A. R.D. la; DONOHUE, J. H. *Diagnosis and Surgical Management of Gallbladder Cancer: A Review. J. Gastrointest Surg. 2007*
  48. RESENDE, V. et. al. *Neoplasias papilíferas do trato biliar. Ver. Cl. Bras. Cir. 2014*
  49. ROA, I. et. al. *Desde la displasia hasta el cáncer de la vesícula biliar. Rev Med Chile. 2009*
  50. ROMERO, M.; BIANCHI, L.; VILANA, R. *Metástasis de melanoma en la vesícula. Radiología. 2006*
  51. ROMERO, A.; MESSA, Ó.; CHINCHILLA, S. *Carcinoma adenoescamoso primário de vesícula biliar. Reporte de um nuevo caso y consideraciones sobre su etiología. Rev Colomb Cancerol. 20010*
  52. SÁBATO, C. da S. *Análise de mutações em oncogenes e supressores tumorais em pacientes com câncer de vesícula biliar. Universidade Federal de Minas Gerais- Faculdade de Medicina. 2013*
  53. SANTOS, J. S. dos. et. al. *Colecistectomia: aspectos técnicos e indicações para o tratamento da Litíase biliar e das Neoplasias. Fundamentos em Clínica Cirúrgica- 2ª parte, cap 3. 2008*
  54. SATURMINO, L. R.; BÉCKER, T. C. A. *Avaliação de fatores de risco associados à indicação de Colecistectomia em um hospital da região Noroeste do Paraná. SaBios: Ver. Saúde e Biol. Vol 8- Nº 1, P. 5-13. 2013*
  55. SEGUEL, G. et. al. *Naturaleza de los pólipos de la vesícula biliar sometidos a colecistectomía. Rev Chilena de Cirugía. Vol 59 – Nº 3, p. 208-211. 2007*
  56. SHO, M. et. al. *Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of the gallbladder mimicking early carcinoma. Pathology International. 2016*
  57. TOMITA, K. et. al. *Long-term survival of a recurrent gallbladder carcinoma patient with lymph node and peritoneal metastases after multidisciplinary treatments: a case report. Surgical Case Reports a SpringerOpen Journal. 2016*
  58. TORRES, O. J. M. et. al. *Conduta nas lesões polipoides da vesícula biliar. GED. 2009*
  59. URIBE, M. et. al. *Actualización em câncer de vesícula biliar. Rev. Med. Clin. Condes. 2013*
  60. VELOSO, M. G. P.; RODRIGUES, D. N. *Carcinoma da vesícula biliar: estudo clinicopatológico de 24 casos. Bras Patol Med Lab. 2011*
  61. VENTURELLI, F. et. al. *Câncer vesicular em colecistectomias: Análisis de sobrevida y factores pronósticos. Rev. Chilena de Cirugía. Vol 60-Nº 4, p. 277-281. 2008.*